

## 明細書

### 粘着剤組成物および貼付剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は、粘着性(粘着力)、凝集性に優れ、刺激性の少ない組成物および医療用、化粧用等の貼付剤に関する。

#### 背景技術

[0002] 従来、疾患の治療においては、薬物の経口投与や注射投与によるのが一般的であったが、比較的最近薬剤を体内に経皮的に投与する方法が用いられるようになった。経皮吸収製剤の特性としては、皮膚に貼付後、一般に24～48時間程度確実に密着して、所要の薬物量が吸収されることが必要であり、発汗時、入浴時にも密着し剥離しないことが必要である。また、剥離時は痛くない程度の剥離力で引き剥がせることも必要であり、粘着力が必要以上に強いと剥離時に毛むしりや角質剥離が起きたり、皮膚の引っ張りによる機械的皮膚刺激を生じる。その結果、紅斑が発生し、ひどい場合には痂皮形成や浮腫形成を伴ない、これが剥離後も数日間続く場合もあるので、このような不都合をできるだけ少なくする必要がある。また、経皮吸収製剤を皮膚から剥離した後、皮膚面に粘着剤が残存しないことも要求される。

[0003] 現在の多くのアクリル系粘着剤はそれ自身で適切な粘着物性を有しており少量の薬物をその中に溶解もしくは結晶化状態で含ませても粘着物性を損なうことは少ない。しかしこの粘着剤を用いた経皮吸収製剤は上記の特性を有してはいるが、薬物放出性を向上させるために軟化剤、可塑剤等を多量に添加した場合、凝集力が不足し糊残りが生じるという欠点があった。したがって、優れた貼付剤を得るためにには、特に糊残りの問題を解決することが必要となる。

[0004] 経皮吸収製剤においては、粘着剤層の適当な凝集力を確保し、糊残りを無くすため、粘着剤を架橋する方法が用いられてきた。例えば、粘着剤自体を架橋剤等によって微架橋する方法や、粘着剤層を形成した後に金属イオン架橋、ウレタン架橋、エポキシ架橋、メラミン架橋または過酸化物若しくは電子線照射によるラジカル反応で架橋する方法が知られている。しかしながら、上記のような架橋法を適用すると、凝集

力は向上するが粘着剤の硬化により粘着性は低下し、貼付性が悪くなるという欠点があつた。

[0005] また、前記架橋粘着剤の改良として、多量の可塑剤を含有せしめて架橋させる方法が提案されている(例えば、特許文献1および特許文献2)。しかし、この経皮吸収製剤の場合、粘着剤層の保型性を高めることができるが、皮膚への粘着力と、粘着剤の凝集力をバランスさせた製剤設計が困難である、あるいは架橋剤と薬剤が反応して薬剤安定性が悪化しがちである等の欠点を有していた。

また、適度な粘着力および凝集性の両立を指向した粘着剤および粘着製剤も知られている(特許文献3)。しかし、かかる粘着剤および粘着製剤においては、皮膚貼付性、すなわち貼付部位における剤の追従性は必ずしも十分ではない。

[0006] 特許文献1:特許第2700835号公報

特許文献2:特許第3014188号公報

特許文献3:特開2003-213222号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、上記に鑑み、粘着力と凝集力のバランスがとれ、皮膚貼付性に優れた組成物およびこれらの物性を有し、はがれにくい貼付剤を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題に鑑み鋭意研究を進める中で、驚くべきことに、特定の量の(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルを構成成分とするアクリル系重合体、擬似架橋性化合物および可塑剤を必須の構成成分とし、さらにそれらの含量を改変することによって上記課題が解決されることを見出し、さらに研究を進めることによって本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルを3~25重量%構成成分とするアクリル系共重合体、可塑剤および擬似架橋性化合物を含む組成物であつて、可塑剤の含有量と擬似架橋性化合物の含有量との比が、30:1~250:1である、前記組成物に関する。

また、本発明は、可塑剤の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して、30～200重量部である、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、擬似架橋性化合物の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して0.3～10重量部である、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、アクリル系共重合体が、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルおよびN-ビニル-2-ピロリドンを含む共重合体である、前記粘着剤組成物に関する。

[0009] また、本発明は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルが、アルキル基の炭素数が4～12のアルコールとのエステルからなる1種または2種以上であり、その含有量が共重合体全体の30～80重量%であり、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルの含有量が共重合体全体の3～25重量%であり、N-ビニル-2-ピロリドンの含有量が共重合体全体の5～25重量%である、前記粘着剤組成物に関する。

[0010] また、本発明は、組成物を含む粘着剤層のずれ変形移動距離(3g、2分)が、前記粘着剤層の厚み以下であり、ずれ変形移動距離(80g、5分)が、前記粘着剤層の厚みの10倍以上である、前記組成物に関する。

さらに、本発明は、擬似架橋性化合物が、硼酸および／またはその塩、アミン系化合物、アルミニ酸塩およびフェノール系化合物からの1種または2種以上である、前記組成物に関する。

[0011] また、本発明は、前記いずれかの粘着剤組成物を含む粘着剤層および支持体を含む、貼付剤に関する。

[0012] さらに、本発明は、粘着剤層に皮膚有価物を含む、前記貼付剤に関する。

[0013] そして、本発明は、皮膚有価物が薬物および／または化粧品原料である、前記貼付剤に関する。

[0014] 本発明は、アクリル系共重合体((メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルを3～25重量%共重合体中に含む)、可塑剤および擬似架橋性化合物を必須成分とし、可塑剤の含有量と擬似架橋性化合物の含有量との比を、30:1～250:1とすることによって、粘着性、凝集性および皮膚刺激性の好適なバランスを達成するとともに、主として擬似架橋性化合物の作用によって、皮膚貼付性、すなわち貼付部位における追従性を

達成するものである。

### 発明の効果

[0015] 本発明の組成物は、適度な粘着力を有し、剥離時に糊残りが生じず、しかも皮膚貼付性に優れるという効果を有する。

また、本発明の組成物のうち、可塑剤の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して、30—200重量部であるものにおいては、皮膚刺激性がより少なく、かつより高い凝集力を有するという効果を有する。

また、本発明の組成物のうち、擬似架橋性化合物の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して0.3—10重量部であるものにおいては、擬似架橋性によるより高い凝集力が得られ、かつより好適な架橋による、粘着性の悪化を回避することができるという効果を有する。

また、本発明の組成物のうち、アクリル系共重合体が、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルおよびN-ビニル-2-ピロリドンからの1種または2種以上を含むものによれば、粘着力がとくに優れるという効果を有する。

[0016] また、本発明のうち、(メタ)アクリル酸アルキルエステルが、アルキル基の炭素数が4—12のアルコールとのエステルからなる1種または2種以上であり、その含有量が共重合体全体の30—80重量%であり、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルの含有量が共重合体全体の3—25重量%であり、N-ビニル-2-ピロリドンの含有量が共重合体全体の5—25重量%であるものによれば、粘着力がとくに優れ、かつ糊残りの問題がさらに良好に解決された組成物が提供される。

[0017] また、本発明のうち、組成物を含む粘着剤層のずれ変形移動距離(3g、2分)が、前記粘着剤層の厚み以下であり、ずれ変形移動距離(80g、5分)が、前記粘着剤層の厚みの10倍以上であるものによれば、皮膚貼付性がとくに優れた組成物が提供される。

本発明のうち、擬似架橋性化合物が、硼酸および／またはその塩、アミン系化合物、アルミニ酸塩およびフェノール系化合物からの1種または2種以上であるものによれば、糊残りの問題がさらに良好に解決された組成物が提供される。

[0018] 前記いずれかの組成物を含む粘着剤層および支持体を含む、本発明の貼付剤は

、適度な粘着力を有し、糊残りが生じず、しかも皮膚貼付性に優れるという効果を有する。

[0019] 本発明の貼付剤のうち、皮膚有価物を含むものによれば、皮膚に望ましい効果を奏することができる。

[0020] 皮膚有価物を含む本発明の貼付剤のうち、皮膚有価物が薬物および／または化粧品原料であるものによれば、皮膚の疾患の処置および／または皮膚の美化、しわの除去、血行促進などを効果的に行うことができる。

[0021] 本発明の組成物におけるアクリル系共重合体は、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルを3～25重量%構成成分とするものである。該(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルの含有量は3～25%であり好ましくは7～20%である。

より高い粘着性付与のためには、本発明の組成物におけるアクリル系共重合体は、アルキル基の炭素数が4～12のアルコールとのエステルからなる(メタ)アクリル酸アルキルエステルを30～80重量%、好ましくは40～70重量%含み、例えば(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸ドデシル等が挙げられ、これらは単独で用いてもよいし、併用されてもよい。(メタ)アクリル酸アルキルエステルの含量を30%以上とすることによってより高い粘着性が達成され、また80%以下とすることによって本発明の主旨である擬似架橋による高い凝集力向上が達成される。

[0022] (メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルの含有量は、前記の通り3～25%であり好ましくは7～20%である。3重量%以上とすることによって、可塑剤を加えた組成物における後述する擬似架橋性が高く、十分な凝集力が得られることによって貼付後の剥離時に糊残りが解消され、25重量%以下とすることによって、共重合体の硬化を回避し、可塑剤を加えた組成物における十分な粘着性を得ることができる。前記N-ビニル-2-ピロリドンの共重合体中の含有量は、5重量%以上であれば、可塑剤を加えることによって擬似架橋した組成物における十分な凝集力が得られるため貼付後の剥離時に糊残りが生じず、25重量%以下であれば共重合体は硬くならないため、可塑剤を加えた組成物における十分な粘着性が得られる。したがって、N-ビニル-2-ピロリ

ドンの共重合体中の含有量は5ー25重量%であり、好ましくは10ー20重量%である。

[0023] 前記アクリル系共重合体は、とくに高極性单量体である(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチル、およびN-ビニル-2-ピロリドンを高含量で有することによって、それ自身で凝集力の高い粘着剤となり得るものである。また、前記アクリル系共重合体には、粘着剤の凝集力をさらに高める、あるいは薬物、化粧品原料の粘着剤中への溶解度を高める目的で、極性モノマー(例えば、酢酸ビニル、アクリルアミド等)、マクロモノマー等を1.0ー40重量%の範囲で共重合させてもよい。

[0024] 前記アクリル系共重合体を調製するには、通常、重合開始剤の存在下で所要モノマーの溶液重合を行う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また、重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。溶液重合を行う場合、例えば、所要モノマーの所定量に、酢酸エチルまたはその他的一般的な重合溶媒を加え、攪拌装置および冷却還流装置を備えた反応容器中でアゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気で70ー90°C、8ー40時間反応させればよい。なお、前記モノマーおよび溶媒は一括投入してもよいし、適宜分割投入してもよい。重合開始剤は反応の進行状況に応じて、適宜分割投入するのが好ましい。

[0025] 前記アゾビス系重合開始剤としては、例えば、2,2'-アゾビス-イソ-ブチロニトリル、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2,2'-アゾビス-(2,4-ジメチルバレニトリル)等が挙げられ、前記過酸化物系重合開始剤としては、例えば、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ(tert-ブチル)パーオキサイド等が挙げられる。

[0026] 本発明の組成物を製造するには前記アクリル系共重合体に、可塑剤を添加する。該可塑剤の添加量は、好ましくはアクリル系共重合体100重量部に対し30ー200部である。添加量を30部以上にすることによって皮膚刺激性がより少ない貼付剤が得られ、200部以下にすることによって後述する擬似架橋による粘着剤系におけるより高い凝集力が得られる。

[0027] 前記可塑剤としては、例えば、オクタン酸セチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、乳酸ミリスチル等の一

価アルコールの脂肪酸エステル；アジピン酸ジオクチル、セバシン酸ジェチル、セバシン酸ジオクチル、コハク酸ジオクチル等の二塩基酸エステル；ジカプリン酸プロピレングリコール、トリオクタン酸グリセリル、トリ(オクタン酸／デカン酸)グリセリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の多価アルコール等の脂肪酸エステル等が挙げられ、特にミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジェチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の脂肪酸エステルが好適に用いられる。

[0028] 本発明の組成物は、前記アクリル系共重合体に可塑剤を添加しさらに、擬似架橋性化合物を添加し組成物を擬似架橋させることを特徴とする。

前記擬似架橋性化合物の含有量は、多くすると添加による凝集力の増強効果が発現し易くなり、少なくすると粘着力が向上するので、アクリル系共重合体100部に対し0.3～10部が好ましく、より好ましくは0.5～5部である。

また、前記可塑剤の含有量と前記擬似架橋性化合物の含有量との比は、30:1～250:1であり、好ましくは30:1～200:1であり、より好ましくは30:1～150:1であり、さらに好ましくは30:1～120:1である。

[0029] 本発明における擬似架橋性化合物としては硼酸および／または硼酸塩、アミン系化合物、アルミニン酸塩およびフェノール系化合物からなる群から選択される1種または2種以上である。

硼酸塩の例としては硼酸アンモニウム、硼酸トリエチル、硼酸トリブチル、硼酸イソプロピル、硼酸カリウム、硼酸カルシウム、硼酸バリウム、硼酸マグネシウム、硼酸トリアリル等が挙げられる。硼酸塩は無水物であっても水和物であってもよい。硼酸アンモニウム8水和物がとくに好ましい。硼酸もとくに好ましく用いられる。

[0030] アミン系化合物としては、プロピルアミンなどのモノアミン系化合物、ヘキサンジアミン、エチレンジアミン等のジアミン系化合物およびジエチレントリアミン等のトリアミン系化合物が挙げられる。ジアミン系化合物が好ましく、ヘキサンジアミンおよびエチレンジアミンがとくに好ましい。

アルミニン酸塩としては、アルミニン酸カリウム、アルミニン酸ナトリウム、アルミニン酸カルシウムおよびアルミニン酸マグネシウムなどが挙げられる。アルミニン酸ナトリウムがとくに好ましい。

フェノール系化合物としては、フェノールの他、ピロカテコール、レゾルシノール、ヒドロキノンのようなベンゼンジオールが挙げられる。ベンゼンジオールが好ましく、レゾルシノールがとくに好ましい。

[0031] 擬似架橋性化合物の添加量は、好ましくはアクリル系共重合体100部に対して0.3～10重量部であり、より好ましくは0.5～5重量部である。0.5重量部以上によることによって擬似架橋性によってより高い凝集力が得られ、また10重量部以下によることによってより好適な架橋が得られ、粘着性の悪化を回避することができる。

[0032] 本発明における擬似架橋とはアクリル系共重合体中の水酸基と硼酸(塩)、アミン系化合物、アルミニ酸塩およびフェノール系化合物等の擬似架橋性化合物との水素結合、静電的相互作用、ファンデルワールス力等の相互作用によって共重合体同士が擬似架橋性化合物を介してゆるく結合することによる凝集力の増大を図るものである。擬似架橋は従来知れられている化学結合、もしくはイオン結合による強固な架橋とはミクロ構造的に異なり、擬似架橋の場合組成物はゲルを生じない。本発明による架橋後の組成物は良溶媒中に溶解し不溶分(ゲル分)をほとんど生じない。これは従来型の架橋との明瞭な違いである。

[0033] 従来型架橋粘着剤と本発明の擬似架橋粘着剤との物性的違いはクリープ挙動において明瞭に区別される。化学架橋、イオン架橋した粘着剤は比較的高応力下でも弾性を失わずゴム的に挙動する。それに反し、擬似架橋した粘着剤は低応力下では弾性的に挙動するが中程度応力下では擬似架橋が破壊し塑的に挙動する。模式的に図1に示すのは、アクリル系共重合体100部に可塑剤50部を添加しポリイソシアネート等で化学架橋させた組成物(A)、アクリル系共重合体100部に可塑剤50部を添加し硼酸によって擬似架橋させた組成物(B)、アクリル系共重合体100部に可塑剤50部を添加したのみの組成物(C)、を支持体の片面に塗工したテープをベークライト板の上に面積1cm<sup>2</sup>で接着し加重3.0gと80gの加重を付加した時のずれ変形挙動を示す。擬似架橋粘着剤の挙動は、加重3.0gと80gとによって、未架橋粘着剤、化学架橋粘着剤から明瞭に異なる。

[0034] 上記の試験において、3g加重下での2分後のずれ変形移動距離(この距離を「ずれ変形移動距離(3g、2分)」という)は上記低応力下における弾性の指標であり、80

g加重下での5分後のずれ変形移動距離(この距離を「ずれ変形移動距離(80g、5分)」といふ)は、上記中程度応力下における塑性の指標である。したがつて、本発明の組成物および組成物を含む貼付剤は、低応力下における弹性および中程度応力下における塑性に富むものである。本発明の組成物および組成物を含むテープ(貼付剤)のうち、「ずれ変形移動距離(3g、2分)」が粘着剤層の厚み以下であり、かつ「ずれ変形移動距離(80g、5分)」が粘着剤層の厚みの10倍以上あるものは好ましい。

[0035] 上記の通り、本発明の組成物の特徴の一つは、木架橋品に対しては皮膚刺激性の低減であり、また化学架橋品に対しては皮膚貼付性の向上である。また、化学架橋品は皮膚貼付時に皮膚の動きに追随できず粘着テープ(貼付剤)は剥がれが多いのに対して、本発明の貼付剤は皮膚の変形に対して粘着剤の塑性変形によって追随できるので皮膚貼付性ははるかに優れるものである。さらに、本発明の組成物および貼付剤は、保型性にも優れるものである。

[0036] 本発明の貼付剤は、支持体の片面に、本発明の前記アクリル系組成物層を積層して構成するものであるが、さらに皮膚有価物を添加して経皮吸収製剤、貼付用化粧品とすることができる。

[0037] 前記支持体は、薬物が不透過性または難透過性のものであつて柔軟なものが好ましく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-メチルアクリレート共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム;アルミニウムシート等が挙げられ、これらの積層シートであつてもよく、織布や不織布と積層されていてもよい。また、粘着剤層との接着性を高める目的で、コロナ処理、プラズマ放電処理等の表面処理を施したり、アンカーボードによりアンカーコート処理を施してもよい。

[0038] 前記組成物に含有させる皮膚有価物としての薬物は、経皮的に生体膜を透過し得るものであれば特に限定されず、例えば、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、不整脈用剤、血圧降下剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、抗癲癇剤、精神神経用剤、骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、抗パーキンソン剤、利尿剤、血管収縮剤、呼吸促進剤、麻薬等が挙げられる。

[0039] 前記解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、アンフェナックナトリウム等が挙げられ前記ステロイド系抗炎症剤としては、例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン等が挙げられる。

[0040] 前記血管拡張剤としては、例えば、塩酸ジルチアゼム、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド等が挙げられる。前記不整脈用剤としては、例えば、塩酸プロカイニアミド、ジソピラミド、塩酸メキシレチン等が挙げられる。前記血圧降下剤としては、例えば、塩酸クロニジン、塩酸ブニトロロール、カプトプリル等が挙げられる。前記局所麻酔剤としては、例えば、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸オキシブロカイン、塩酸プロピトカイン等が挙げられる。前記ホルモン剤としては、例えば、プロピルチオウラシル、チアマゾール、酢酸メテノロン、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン等が挙げられる。前記抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、プロメタジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェニルピラリン等が挙げられる。

[0041] 前記全身麻酔剤としては、例えば、チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム等が挙げられる。前記睡眠・鎮痛剤としては、例えば、プロムワレリル尿素、アモバルビタール、フェノバルビタール等が挙げられる。前記抗癲癇剤としては、例えば、フェニトインナトリウム等が例示される。

[0042] 前記精神神経用剤としては、例えば、塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、メプロバメート、塩酸イミプラミン、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム等が挙げられる。前記骨格筋弛緩剤としては、例えば、塩酸スキサメトニウム、塩酸エペリゾン等が挙げられる。前記自律神経用剤としては、例えば、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等が挙げられる。前記抗パーキンソン剤としては、例えば、塩酸アマンタジン等が挙げられる。前記利尿剤としては、例えば、ヒドロフルメチアジド、イソソルビド、フロセミド等が挙げられる。

[0043] 前記血管収縮剤としては、例えば、塩酸フェニレフリン等が挙げられる。前記呼吸促進剤としては、例えば、塩酸ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等が挙げられる。前記麻薬としては、例えば、塩酸モルヒネ、りん酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸

ペチジン等が挙げられる。

[0044] 皮膚有価物としての化粧品原料の具体例を下記にリストすると、パルミチン酸アスコルビル、コウジ酸、ルシノール、トラネキサム酸、油溶性甘草エキス、ビタミンA誘導体等の美白成分、レチノール、レチノイン酸、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等の抗しわ成分、酢酸トコフェロール、カプサイン、ノリル酸バニリルアミド等の血行促進成分、ラズベリーケトン、月見草エキス、海草エキス等のダイエット成分、イソプロピルメチルフェノール、感光素、酸化亜鉛等の抗菌成分、ビタミンD<sub>2</sub>、ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンK、等のビタミン類等が特に好適に含有される。

[0045] 前記薬物、化粧品原料の含有量は、種類、使用目的に応じて適宜決定されるが、多くすることによって有効性が増大せしめ、少なくすることによって粘着性を増大せしめることができる。したがって、薬物、化粧品原料の含有量は、粘着剤層中0.01～50重量%が好ましい。薬物が粘着剤層中で過飽和状態で存在したり、結晶が析出した状態で存在していても特に支障はない。また、薬物を吸収促進剤とともにカプセル化したり、薬物貯蔵層を設けてもよい。

[0046] 本発明の貼付剤における粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、厚くすることによって皮膚有価物の添加量を低減することができ、粘着力も保たれ、薄くすることによって支持体付近の粘着剤中に存在する皮膚有価物の粘着剤層表面への拡散が容易になり、薬物放出率が増大する。したがって、粘着剤層の厚みは、10～200μmが好ましい。

[0047] 本発明の経皮吸収製剤の製造には、従来公知の粘着テープ(貼付剤)の製造方法が使用でき、例えば、溶剤塗工法では、粘着剤、可塑剤、擬似架橋性化合物、皮膚有価物を所定量、酢酸エチル等の溶液に溶解または分散させ、得られた液を支持体上に塗布・乾燥する方法、剥離紙上に塗布・乾燥した後支持体上に転写する方法等が好適に使用される。

#### 図面の簡単な説明

[0048] [図1]可塑剤添加アクリル系共重合体の化学架橋、擬似架橋、未架橋状態における、クリープ挙動の異なり模式図である(( )内の数字は荷重)。

#### 符号の説明

[0049] A:化学架橋

B:擬似架橋

C:木架橋

### 発明を実施するための最良の形態

[0050] 以下に実施例を掲げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下「部」とあるのは「重量部」を意味する。

[0051] アクリル系共重合体の合成

#### 実施例1

アクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル50部、N-ビニル-2-ピロリドン50部及び酢酸エチル300部を攪拌装置及び還流冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら75°Cに昇温した。過酸化ベンゾイル2部を酢酸エチル20部に溶解した溶液を5分割し、その1をセパラブルフラスコに添加し、重合を開始した。残部の4を反応開始後2時間目から1時間間隔で添加し、添加終了後、さらに2時間反応させた。なお、粘度調節のため反応開始後、2時間毎に酢酸エチルを50部づつ4回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度30重量%の粘着剤溶液を得た。

[0052] 実施例2

実施例1におけるモノマー組成がアクリル酸ブチル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル60部、N-ビニル-2-ピロリドン40部である以外はすべて同様にして固形分30重量%の粘着剤溶液を得た。

[0053] 実施例3

実施例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル60部、N-ビニル-2-ピロリドン30部、酢酸ビニル50部であり、開始剤が過酸化ベンゾイルの代わりにアゾビスイソブチロニトリルである以外はすべて同様にして固形分30重量%の粘着剤溶液を得た。

[0054] 比較例1

実施例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル5部、N-ビニル-2-ピロリドン80部である以外はすべて同様にして

て固形分30重量%の粘着剤溶液を得た。

[0055] 試験用シートの作成とずれ変形移動距離の測定(1)

実施例1、2、3、比較例1によって得られた粘着剤溶液に、可塑剤、架橋性化合物加えて、液全体をディジルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。得られた混合液をシリコン処理した厚さ35μmのPETフィルム上に乾燥後の粘着剤層の厚みが100μmになるように塗布し、乾燥させ、次いで厚さ35μmのPETフィルム上に上記粘着剤層をラミネートして皮膚用粘着シートを得た。次いで、作成したシートを幅1cmに切断してテープ状とし、25°Cにおいてベークライト板へ1cm×1cmの接着面積で荷重500gのローラー往復させて密着させた後板を垂直にしてずれ変形距離(3g、2分)とずれ変形距離(80g、5分)とを測定した。

[0056] 以下の表1には、上記のようにして作成、測定した皮膚用粘着シートの組成、ずれ移動距離測定結果を実施例として示す。表2には比較例として実施例に準じて作成、測定した結果を示す。なお擬似架橋性化合物はいずれも試薬特級を用いた。

[0057] [表1]

表 1

実施例	アクリル系共重合体固形分(重量比)	可塑剤(重量比)	擬似架橋性化合物(重量比)	ずれ変形移動距離(mm)	
				(3 g、2分)	(80 g、5分)
4	実施例1(100)	IPM(50)	硼酸(1.0)	0	≥2
5	実施例1(100)	IPP(60)	硼酸(1.5)	0	≥2
7	実施例2(100)	セバチン酸ジエチル(60)	硼酸アンモニウム8水和物(1.8)	0	≥2

IPM=ミリスチン酸イソプロピル, IPP=パルミチン酸イソプロピル

[0058] [表2]

表2

比較例	アクリル系共重合体固形分 (重量比)	可塑剤 (重量比)	擬似架橋性化合物 (重量比)	ずれ変形移動距離 (mm)	
				(3 g、 2分)	(80 g、 5分)
2	実施例1 (100)	IPM (10)	硼酸 (1.5)	0	0
3	実施例1 (100)	IPP (250)	硼酸 (1.5)	≥2	≥2
4	実施例2 (100)	乳酸ミリスチル (50)	無し	≥2	≥2
5	実施例3 (100)	無し	無し	0	0
6	比較例1 (100)	乳酸ミリスチル (60)	硼酸 (1.5)	0.5	≥2

[0059] 表3には、化学、イオン架橋における測定値を示す。化学架橋剤としてはコロネートHL(日本ポリウレタン製)、アルミニウムアセチルアセトネート(試薬特許)を用いた。

[0060] [表3]

表3

比較例	アクリル系共重合体固形分 (重量比)	可塑剤 (重量比)	架橋剤 (重量比)	ずれ変形移動距離 (mm)	
				(3 g、 2分)	(80 g、 5分)
7	実施例1 (100)	IPM (50)	コロネートHL (1.0)	0	0.6
8	実施例1 (100)	乳酸ミリスチル (70)	アルミニウムアセチルアセトネート (0.7)	0	0.4

[0061] ゲル分率の測定

上記により作成した各シートを20cm<sup>2</sup>に裁断し粘着層の重量(W1)を測定した。次にそのシートを酢酸エチル中に浸し3日間放置して溶剤可溶分を抽出した。その後不溶分を取り出し乾燥させた後の粘着層の重量(W2)を測定し、下記の式によつてゲル分率を算出した。結果を表4に示す。

$$(W2 \times 100) / (W1 \times A / B)$$

A:(粘着剤+架橋剤)重量、B(粘着剤+可塑剤+架橋剤)重量

[0062] [表4]

表4

	アクリル系共重合 体組成物	ゲル分率 (%)
実施例 8	実施例 4	0. 0
実施例 9	実施例 5	0. 0
実施例 11	実施例 7	0. 0
比較例 9	比較例 7	4. 7
比較例 10	比較例 8	3. 2

[0063] 皮膚刺激試験及び貼付性試験

## (皮膚刺激)

上記により得られた試験シートについて、以下の評価を行い、結果を表5に示した。

成人男子5人の上腕部に各試験シート(20cm<sup>2</sup>)を貼付し、24時間後に剥離した。

剥離して1時間後の皮膚の状態を目視で観察して、下記評価基準により評価し、5人の評点の総和の平均値を指數とした。

## (評価基準)

0:紅斑なし、1:からうじて識別できる程度のごく軽度の紅斑、2:明らかな紅斑3:中程度の紅斑、4:深紅色の強い紅斑

## 貼付性

成人男子5人の上腕部に各経皮吸収製剤を貼付し、24時間後に剥離した。剥離直前の皮膚上のシートの貼付状態を目視で観察して、下記評価基準により評価した。

## (評価基準)

○:ほぼ全員完全に貼付、△:1~3人に部分的剥離あり、×:4~5人に剥離あり

## (糊残り性)

成人男子5人の上腕部に各経皮吸収製剤を貼付し、24時間後に剥離した。剥離直後の皮膚の状態を目視で観察して、下記評価基準により評価した。

## (評価基準)

○:ほぼ全員完全に糊残りなし、△:1~3人に部分的糊残りあり、×:4~5人に糊残

りあり

[0064] [表5]

表5

	アクリル系共重合体	刺激性	貼付性	糊残り性
実施例12	実施例4	0.4	○	○
実施例13	実施例5	0.6	○	○
実施例15	実施例7	0.6	○	○
比較例11	比較例7	0.4	△	○
比較例12	比較例8	0.8	×	○

[0065] 経皮吸収製剤、化粧品パッチの製造と評価

実施例4、5、比較例4、5を構成成分とするアクリルアルキルエステル組成物及び皮膚有価物を表6に示す配合とした以外は上記と同様にして医薬品パッチ、化粧品パッチを作成し、評価した。結果を表6に示す。表中、Hはインドメタシンを、Kはケトプロフェンを、EはビタミンEを、それぞれ表わす。

#### 刺激性

日本白色種のウサギの剃毛した背部にテープ剤の試験片(2.5×2.5cm)を貼付し、24時間後、これを剥離し、剥離1時間後の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。なお、本試験において浮腫及び痂皮の形成は認められなかった。各製剤は計4匹に貼付した。紅斑の程度は下記の0~4の5段階の判定基準で評価した。0:紅斑なし、1:からうじて識別できるごく軽度の紅斑、2:明らかな紅斑、3:中程度の紅斑、4:深紅色の強い紅斑。

各ウサギにおける評点の総和を4で割った平均値を各々のテープ製剤の皮膚刺激指数とした。

[0066] 貼付性

上記刺激性の試験と同じ操作で、ウサギの皮膚にテープ製剤を24時間貼付し、剥離直前の貼付性の有無を目視で観察した。評価基準は下記のとおりである。

0:製剤剥離なし1:一部に剥離を認める2:明らかに剥離を認める

平均値(評価点の総和を4で割った値)を各製剤の貼付性指数とした。

[0067] [表6]

表6

	アクリル 系共重合体	皮膚有価物 (添加量%)	刺激性	貼付性
実施例16	実施例4	E (5)	0. 75	0. 25
実施例17	実施例5	H (5)	0. 5	0. 25
比較例13	比較例4	K (5)	3. 0	0. 25
比較例14	比較例5	E (5)	2. 25	1. 75

[0068] 実施例18

アクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル50部、N-ビニル-2-ピロリドン30部、及び酢酸エチル300部を攪拌装置及び還流冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら75°Cに昇温した。過酸化ベンゾイル2部を酢酸エチル20部に溶解した溶液を5分割し、その1をセパラブルフラスコに添加し、重合を開始した。残部の4を反応開始後2時間目から1時間間隔で添加し、添加終了後、さらに2時間反応させた。なお、粘度調節のため反応開始後、2時間毎に酢酸エチルを50部ずつ4回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度30重量%、粘度 $1.2 \times 10^4$  cpsの粘着剤溶液を得た。

[0069] 実施例19

実施例18におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル50部、アクリル酸20部、N-ビニル-2-ピロリドン80部である以外はすべて同様にして固形分30重量%、粘度 $1.8 \times 10^4$  cpsの粘着剤溶液を得た。

[0070] 比較例15

実施例18におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル300部、アクリル酸ヒドロキシエチル10部、アクリル酸3部、N-ビニル-2-ピロリドン80部である以外はすべて同様にして固形分30重量%、粘度 $1.5 \times 10^4$  cpsの粘着剤溶液を得た。

[0071] 試験用シートの作成とずれ変形移動距離の測定(2)

実施例18、19および比較例15によって得られた粘着剤溶液に、可塑剤、架橋性

化合物を加えて、液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。得られた混合液をシリコン処理した厚さ35μmのPETフィルム上に乾燥後の粘着剤層の厚みが100μmになるように塗布し、乾燥させ、次いで厚さ35μmのPETフィルム上に上記粘着剤層をラミネートして皮膚用粘着シート(貼付剤)を得た。次いで、作成したシートを幅1cmに切断してテープ状とし、25°Cにおいてベークライト板へ1cm×1cmの接着面積で荷重500gのローラー往復させて密着させた後板を垂直にしてずれ変形距離(3g、2分)とずれ変形距離(80g、5分)とを測定した。

[0072] 下記の表7には、上記のようにして作成、測定した皮膚用粘着シート(貼付剤)の組成、ずれ移動距離測定結果を実施例として示す。表8には比較例として実施例に準じて作製、測定した結果を示す。なお擬似架橋性化合物はいずれも試薬特級を用いた。実際の配合にあつたては、オキシ酸は5%水溶液として所定量を添加した。ずれ変形移動距離が2mmよりも大きい場合は≥2とした。その他の擬似架橋性化合物は5%のTHF溶液として所定量を添加した。

[0073] [表7]

表7

実施例	アクリル系共重合体 固形分(重量比)	可塑剤 (重量比)	擬似架橋性化合物 (重量比)	ずれ変形移動距離 (mm)	
				(3g、 2分)	(80g、 5分)
20	実施例18(100)	IPP(60)	アルミン酸ナトリウム(0.5)	0	≥2
21	実施例18(100)	乳酸ミリスチル(70)	レゾルシノール(0.7)	0	≥2
22	実施例19(100)	IPP(80)	硼酸アンモニウム8水和物(2.0)	0	≥2

IPM=ミリスチン酸イソプロピル, IPP=パルミチン酸イソプロピル

[0074] [表8]

表 8

比較例	アクリル系共重合体 固形分 (重量比)	可塑剤 (重量比)	擬似架橋性化合物 (重量比)	ずれ変形移動距離 (mm)	
				(3 g、 2分)	(80 g、 5分)
16	実施例 18(1 0 0)	IPM (1 0)	硼酸 (1. 0)	0	0
17	実施例 18(1 0 0)	IPP (2 5 0)	アルミン酸ナトリ ウム (2. 0)	1. 5	≥ 2
18	実施例 19(1 0 0)	乳酸ミリスチル (5 0)	無し	≥ 2	≥ 2
19	比較例 15(1 0 0)	乳酸ミリスチル (6 0)	ヘキサンジアミン (1. 0)	0. 5	≥ 2
20	比較例 15(1 0 0)	IPM (6 0)	アルミン酸ナトリ ウム (2. 0)	1. 0	≥ 2

### 産業上の利用可能性

[0075] 本発明の組成物およびそれを用いた貼付剤(経皮吸収製剤、化粧品用シート)は、上述のとおりの構成であるので、粘着力と凝集力のバランスがとれた良好な貼付性を示すため、剥がす際に、糊残りがなく、皮膚表面の角質層の損傷、毛むしり等の機械的刺激等による皮膚刺激を低減できる。したがって、本発明は、貼付剤製造産業およびその関連産業の発展に寄与するところ大である。

## 請求の範囲

[1] (メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルを3ー25重量%構成成分とするアクリル系共重合体、可塑剤および擬似架橋性化合物を含む組成物であって、可塑剤の含有量と擬似架橋性化合物の含有量との比が、30:1ー250:1である、前記組成物。

[2] 可塑剤の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して、30ー200重量部である、請求項1に記載の組成物。

[3] 擬似架橋性化合物の含有量が、アクリル系共重合体100重量部に対して0.3ー10重量部である、請求項1または2に記載の組成物。

[4] アクリル系共重合体が、(メタ)アクリル酸アルキルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルおよびN-ビニル-2-ピロリドンからの1種または2種以上を含む共重合体である、請求項1ー3のいずれかに記載の組成物。

[5] (メタ)アクリル酸アルキルエステルが、アルキル基の炭素数が4ー12のアルコールとのエステルからなる1種または2種以上であり、その含有量が共重合体全体の30ー80重量%であり、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルの含有量が共重合体全体の3ー25重量%であり、N-ビニル-2-ピロリドンの含有量が共重合体全体の5ー25重量%である、請求項4に記載の組成物。

[6] 組成物を含む粘着剤層のずれ変形移動距離(3g、2分)が、前記粘着剤層の厚み以下であり、ずれ変形移動距離(80g、5分)が、前記粘着剤層の厚みの10倍以上である、請求項1ー5のいずれかに記載の組成物。

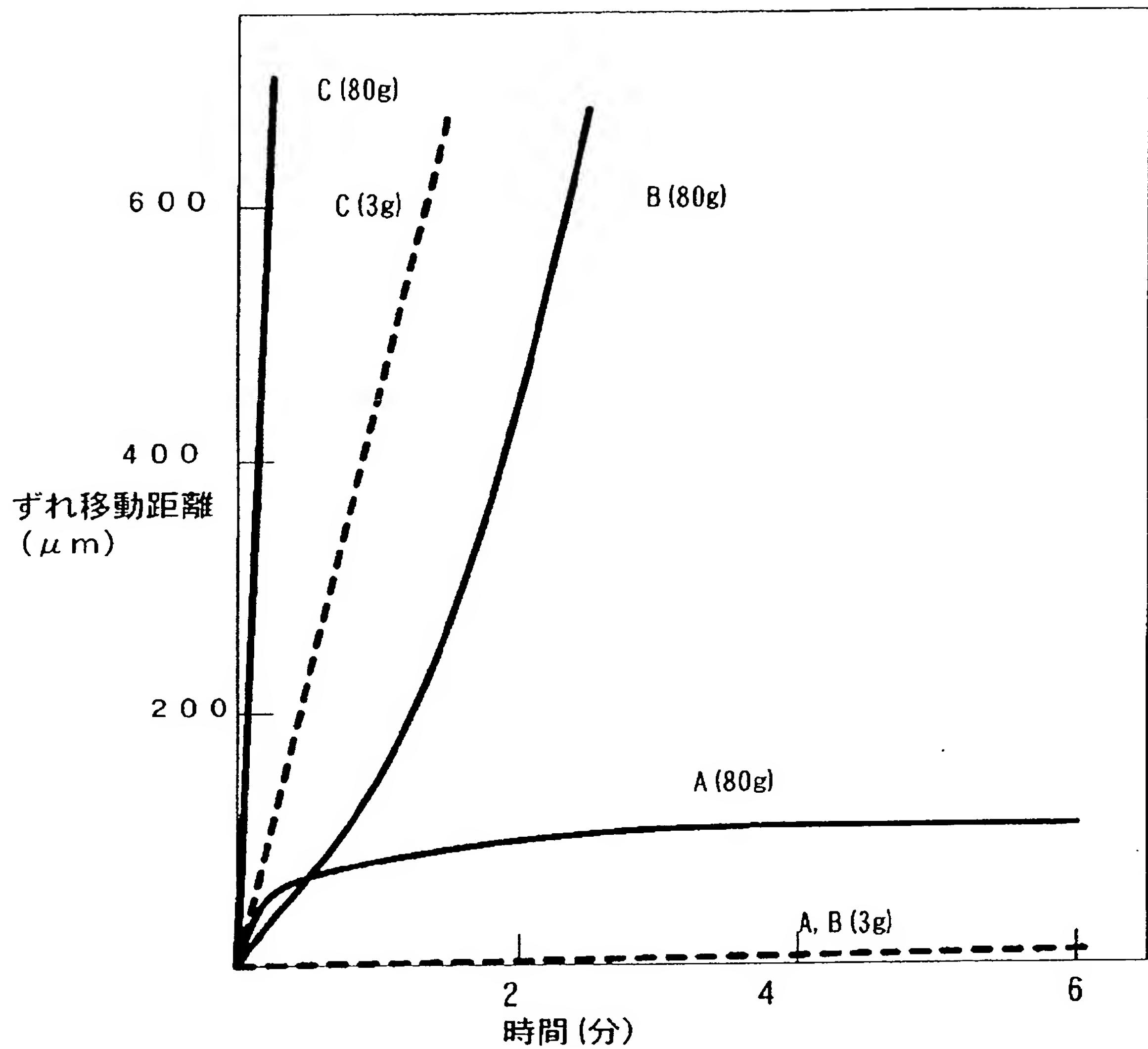
[7] 擬似架橋性化合物が、硼酸および／またはその塩、アミン系化合物、アルミン酸塩およびフェノール系化合物からの1種または2種以上である、請求項1ー6のいずれかに記載の組成物。

[8] 請求項1ー7のいずれかに記載の組成物を含む粘着剤層および支持体を含む貼付剤。

[9] 粘着剤層に皮膚有価物を含む、請求項8に記載の貼付剤。

[10] 皮膚有価物が薬物および／または化粧品原料である、請求項8または9に記載の貼付剤。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000104

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>7</sup> C08L33/06, C08K3/38, C08K5/00, C09J7/02, C09J133/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>7</sup> C08L33/06, C08K3/38, C08K5/00, C09J7/02, C09J133/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2004-35533 A (Yugen Kaisha Kosumedi), 05 February, 2004 (05.02.04), Claims; Par. Nos. [0033] to [0063] (Family: none)	1-10
A	WO 2000/44846 A1 (STRAKAN LTD.), 03 August, 2000 (03.08.00), Claims & AU 200021216 A & NO 200103691 A & EP 1165716 A1 & CZ 200102733 A3 & BR 200007851 A & CN 1346393 A & HU 200201621 A2 & KR 2002034985 A & JP 2002-535475 W & NZ 513808 A & ZA 200107118 A & US 6632906 B1 & MX 2001007702 A1 & DE 60014604 E	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
31 March, 2005 (31.03.05)Date of mailing of the international search report  
26 April, 2005 (26.04.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000104

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-217040 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 19 August, 1997 (19.08.97), Claims (Family: none)	1-10
A	JP 9-137143 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 27 May, 1997 (27.05.97), Claims (Family: none)	1-10
A	JP 5-247416 A (Dainippon Printing Co., Ltd.), 24 September, 1993 (24.09.93), Claims (Family: none)	1-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/000104

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C08L 33/06, C08K 3/38, C08K 5/00, C09J 7/02,  
C09J 133/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C08L 33/06, C08K 3/38, C08K 5/00, C09J 7/02,  
C09J 133/06

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	JP 2004-35533 A (有限会社コスメディ) 2004.02.05, 特許請求の範囲, 段落【0033】-【0063】 (ファミリーなし)	1-10
A	WO 2000/44846 A1 (STRAKAN LTD) 2000.08.03, 特許請求の範囲 & AU 200021216 A & NO 200103691 A & EP 1165716 A1 & CZ 200102733 A3 & BR 200007851 A & CN 1346393 A & HU 200201621 A2 & KR 2002034985 A & JP 2002-535475 W & NZ 513808 A & ZA 200107118 A & US 6632906 B1	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 31.03.2005	国際調査報告の発送日 26.04.05
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐々木 秀次 電話番号 03-3581-1101 内線 3455 4 J 8930

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& MX 2001007702 A1 & DE 60014604 E	
A	JP 9-217040 A (積水化学工業株式会社) 1997. 08. 19, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 9-137143 A (日本化薬株式会社) 1997. 05. 27, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 5-247416 A (大日本印刷株式会社) 1993. 09. 24, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10